



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211527
(11) (B1)

/22/ Přihlášeno 13 04 79
/21/ /PV 2557-79/

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/935
C 07 C 35/06
//C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 15 02 83

(75)
Autor vynálezu

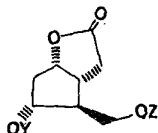
PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., STIBOR IVAN ing. CSc.,
STANĚK JAN RNDr. CSc., VESELÝ IVAN ing. CSc., ČAPEK KAREL ing. CSc.,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc.,
JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby derivátů (3a alfa, 4beta, 5alfa, 6a alfa) hexahydro-
-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta [b] furan-2-onu

1

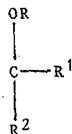
Vynález se týká způsobu výroby derivátů /3a alfa, 4beta, 5alfa, 6a alfa/hexahydro-5-
-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu.

Tyto deriváty mají obecný vzorec I,



/I/

kde Z je H nebo trifenylmetylový zbytek, popřípadě substituovaný methoxylovou skupinou, nebo
značí alkoxyalkylovou skupinu typu



kde R značí alkyl s jedním až 5 uhlíkovými atomy, nesoucí eventuálně substituenty typu ha-
logen, trihalogenmetyl, alkoxy a 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy
uhlíku v alkylové skupině, R¹ a R² značí vodík nebo alkylové zbytky, s výhodou stejné s 1 až
10 atomy uhlíku, nesoucí popřípadě substituenty typu halogen, trihalogenmetyl, alkoxy a 1
až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové skupině, nebo R¹
společně s R² tvoří alkenylový zbytek se 4 až 6 atomy uhlíku, popřípadě obsahující kyslíkový
211527

atom, popřípadě nespoucí substituent typu halogen nebo trihalogenmetyl, alkokyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trialkylsilylskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových skupinách nebo tri-p-xylylsilylskupiny,

Y je vodíkový atom nebo R^3CO skupina,

kde R^3 je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo $4-X-C_6H_4$ -zbytek,

kde X je fenylová nebo difenylová skupina, nebo $4-X-C_6H_4NH$ -zbytek, kde X má shora uvedený význam.

Syntetické cesty vedoucí k derivátům prostadienové kyseliny, tzv. prostaglandinům, vycházející z derivátů bicyklo/2,2,1/heptanu, jsou charakteristické jedinečnou flexibilitou. Zdá se, že jsou jednou z nejefektivnějších cest k přípravě tak významných a účinných biologicky aktivních látek. Jedním z klíčových a rozhodujících meziproduktů jsou deriváty /3a alfa, 4beta, 5alfa, 6a alfa/hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta [b]furan-2-onu obecného vzorce I, z nichž se s vysokou stereoselektivitou připravuje všech šest primárních prostaglandinů řady A, B, C, D, E a F.

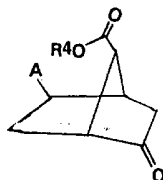
V literatuře je popsáno několik syntetických postupů přípravy této látky:

- J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, E. J. Corey: J. Amer. Chem. Soc. 95, 7522 /1973/,
- K. Inoue, Sakai: Tetrahedron Lett. 1977, 4063,
- E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber: J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 /1969/,
- K. G. Paul, F. Johnson, D. Favara: J. Amer. Chem. Soc. 98, 1285 /1976/,
- A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schöpholzer, R. Rützgg: Helv. Chim. Acta 58, 564 /1975/.

Ve většině těchto cest je nutné meziprodukty izolovat a čistit pomocí chromatografie. Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který nevýhody dosud známých způsobů odstraňuje.

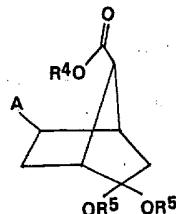
Zvláštní výhodou syntézy podle vynálezu je to, že není prakticky zapotřebí použít chromatografie k izolaci a čištění jednotlivých meziproduktů. V rozhodujících krocích se jednotlivé sloučeniny čistí jednoduchou krystalizací. Další podstatnou výhodou jsou relativně snadno dostupné a levné suroviny a dále to, že je možné při syntéze snadno přejít do velkých množství.

Podstata způsobu výroby sloučeniny vpředu uvedeného obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se na alkylester kyseliny 5-halogen-2-keto-bicyklo/2,2,1/heptan-7-karboxylové kyseliny obecného vzorce II,



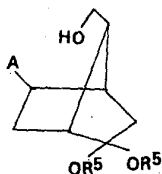
/II/

kde R^4 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a A značí chlor nebo brom, působí jednosytným nebo dvojsytným alkoholem s 1 až 6 atomy uhlíku v přítomnosti kyseliny a organického rozpouštědla /např. benzen, toluen a chlorované alkany/ a vznikající reakční voda se odděluje azeotropicky nebo pomocí anorganického sušidla. Po ukončení reakce se kyselina odstraní z reakční směsi nejlépe hydrogenuhlíčitánem sodným, načež se rozpouštědla oddestilují a vzniklý ketal obecného vzorce III,



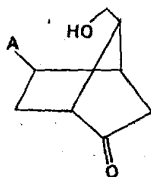
/III/

kde R^5 značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo společně R^5+R^5 značí $-\text{CH}_2/\text{n}-$ skupinu, kde $n = 2$ až 3, se převede působením komplexního hydridu /molární poměr 1 : 0,5 až 2/ při teplotě $0 \pm 30^\circ\text{C}$ na odpovídající alkohol obecného vzorce IV,



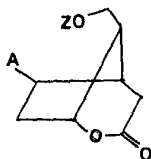
/IV/

kde R^5 a A mají shora uvedený význam, načež se za kyselých katalýz odstraní chránicí skupina R^5 . Tato operace se provádí buď ve směsi voda-s vodou se mísicí organické rozpouštědlo za přítomnosti anorganické kyseliny nebo transketalizací ketonem obsahujícím 3 až 6 atomů uhlíku v kyselém prostředí silné organické kyseliny /například benzensulfonové, toluensulfonové/ nebo iontoměniče za zvýšené teploty 15 až 90°C . Tímto postupem připravený krystalický 5-halogen-7-hydroxymetylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on obecného vzorce V,



/V/

kde A má shora uvedený význam, se před dalšími operacemi chrání na hydroxylové skupině substituentem Z, který má shora uvedený význam. Po Beyer-Villigerově oxidaci takto chráněného derivátu ketonu pomocí organické peroxykyseliny /například peroctové, m-chlorperbenzoové/ v přítomnosti slabě bazických látek /například hydrogenuhlíčitan sodný, octan sodný/ se z reakční směsi izolovaný krystalický delta-lakton obecného vzorce VI,



/VI/

kde A a Z mají výše uvedený význam, působením směsi hydroxidu alkalického kovu a peroxidu vodíku převede na žádaný produkt obecného vzorce I, kde Y značí vodík a Z má shora uvedený význam. Z této látky se reakcí s odpovídajícím acylchloridem v přítomnosti terciárního aminu nebo substituovaným fenylisokyanátem získá produkt obecného vzorce I, kde Z má shora uvedený význam a Y značí $R^3\text{CO}$ skupinu výše uvedeného významu.

Vynález není omezen pouze na specifické podmínky uvedené v následujících příkladech, které jsou ilustrativní a žádným způsobem neomezují předmět a rozsah vynálezu.

Příklad 1

Diethylketal isopropylesteru kyseliny 5-brom-2-ketobicyclo[2.2.1]heptan-7-karboxylové vzorce III / $R^4 = \text{CH}_3/\text{CH}_2$; $R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$; $A = \text{Br}$ /

K roztoku bromketoesteru vzorce II / $R = \text{CH}_3/\text{CH}_2$, $A = \text{Br}$ / 44,5 g/ a ethylalkoholu /40 ml/ ve 300 ml benzenu bylo přidáno 0,3 g kyseliny p-toluensulfonové a po 8 hodinách varu bylo na azeotropickém nástavci odděleno vypočtené množství reakční vody. Potom byla směs ochlazená, kyselina zneutralizována pevným hydrogenuhlíčitanem sodným, pevné podíly odsáty, benzenová vrstva promyta nasyceným roztokem kuchyňské soli a vysušena síranem hořečnatým. Po oddestilování

vání rozpouštědel bylo získáno 56,3 g krystalického produktu, který po překrystalizování ze směsi isopropylalkohol-voda poskytl čistou látku vzorce III.

P ř í k l a d 2

Ethylenketal methylesteru kyseliny -5-chlor-2-ketobicyklo/2,2,1/heptan-7-karboxylové vzorce III $R^4 = CH_3$, $R^5 + R^5 = -/CH_2/2-$; $A = Cl$

Ze směsi odpovídajícího chlorketoesteru vzorce II $/A = Cl$; $R^4 = CH_3/$ 88,5 g/, ethylen-glykolu /27 ml/, 700 ml benzenu a 0,58 g kyseliny p-toluensulfonové se na azeotropickém nábavci oddestiluje reakční voda /8 ml/. Po ochlazení byla reakční směs promyta roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, nasyceným roztokem kuchyňské soli a organická fáze vysušena síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědel destilační zbytek krystalicky ztuhl. Krystalizací ze směsi voda-methanol bylo získáno 98,6 g /91,5 %/ produktu teploty tání 64 až 66 °C.

P ř í k l a d 3

Diethylketal 5-brom-7-hydroxymethylbicyklo/2,2,1/heptan-2-onu vzorce IV $/R^5 = C_2H_5$, $A = Br/$

K etherickému roztoku ketalu bromketoesteru vzorce III $[R^4 = /CH_3/2CH$; $R^5 = C_2H_5$, $A = Br]$ /34,9 g/ v 600 ml abs. etheru bylo při teplotě -30 až -10 °C přidáno 276 ml etherického roztoku hydridu lithnohlinitého /0,36 M roztok/ během 20 minut. Po dvou hodinách míchání při této teplotě byla reakční směs rozložena 20 ml ethanolu a nakonec 200 ml cca 2 N kyseliny bromovodíkové. Etherická vrstva byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým, rozpouštědla oddestilována a olejovitý zbytek /28,6 g/ obsahuje podle chromatografické analýzy plyn-kapalina /GLC/ 97,8 % odpovídajícího produktu vzorce IV. Navržená struktura je v soulase s interpretací spekter.

P ř í k l a d 4

Ethylenketal 7-hydroxymethyl-5-chlor-bicyklo/2,2,1/heptan-2-onu vzorce IV $/R^5 + R^5 = -/CH_2/2-$; $A = Cl/$

K etherickému roztoku chlorketalesteru vzorce III /80 g/ v 1 400 ml absolutizovaného etheru bylo při teplotě -15 až 5 °C přidáno po kapkách 456 ml etherického roztoku hydridu lithnohlinitého /roztok obsahoval celkem 0,34 molu lithiumaluminiumhydridu/. Po 3 až 5 hodinách bylo k reakční směsi přidáno 37 ml ethylalkoholu a nakonec 2 N kyselina chlorovodíková. Po stejném zpracování /viz příklad 3/ bylo získáno 70,8 g olejovitého produktu, který krystalicky ztuhl. Pomocí analýzy GLC byla stanovena čistota na 99,5 % produktu.

P ř í k l a d 5

5-Brom-7-hydroxymethylbicyklo/2,2,1/heptan-2-on vzorce V $/A = Br/$

Směs bromketalalkoholu vzorce IV $/A = Br$, $R^5 = C_2H_5/$ 2,93 g/, 50 ml azeotropické kyseliny bromovodíkové a 20 ml vody byla zahřívána 4 až 6 hodin k varu. Po oddestilování kyseliny bromovodíkové za sníženého tlaku byl destilační zbytek extrahován 2 x 30 ml chloroformu, chloroformový roztok promyt 3 ml 2% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, 5 ml nasyceného toztoku kuchyňské soli a vysušen síranem hořečnatým. Potom byla rozpouštědla odpařena a olejovitý zbytek krystalicky ztuhl. Krystalizací ze směsi benzen-cyklohexan bylo získáno 1,79 g krystalického produktu, jehož spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

P ř í k l a d 6

7-Hydroxymethyl-5-chlorbicyklo[2,2,1]heptan-2-on vzorce V /A = Cl/

Směs 1 g chlorketoalkoholu vzorce IV /A = Cl; $R^5 + R^5 = -/CH_2/2-/$, 16 ml acetonu a 30 mg p-toluensulfonové kyseliny byla zahřívána 20 hodin k varu a po ochlazení byla kyselina zneutralizována pevným hydrogenuhličitanem sodným. Pevné podíly byly odsáty, promyty acetonem a rozpouštědla odpařena. Krystalizací destilačního zbytku z benzenu bylo získáno 0,66 g produktu t. t. 81 až 82 °C. IČ-, 1H NMR, a hmotová spektra souhlasí s navrženou strukturou.

P ř í k l a d 7

[1alfa, 2beta, 3alfa, 5beta]delta-Lakton/3-hydroxy-5-chlor-2-/tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-methyl/cyklopent-1-yl/octové kyseliny vzorce VI /A = Cl, Z = THP/

K roztoku 30 g chlorketoalkoholu vzorce V /A = Cl/ a 130 mg bezvodé kyseliny p-toluensulfonové v 1 000 ml dichlormethanu bylo za míchání a vnějšího chlazení ledem a vodou přikapáváno 31,4 ml dihydropyranu. Po 45 minutách byla reakce přerušena přidávkou nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodná fáze oddělena a organická vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědla odpařena. Olejovitý produkt /48,2 g/ byl rozpuštěn v 680 ml dichlormetanu a za vnějšího chlazení ledem a vodou bylo postupně přidáno 48 g kyseliny m-chlorperbenzoové a 36 g hydrogenuhličitanu sodného. Tato reakční směs se po 12 hodinách rozloží přebytkem hydrogenuhličitanu sodného, organická vrstva se oddělí a promyje nasyceným vodným roztokem siřičitanu sodného /negativní reakce na jodoškrobový papírek/. Potom se organická fáze vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědla oddestilují a zbytek po překrystalizování ze směsi benzen-cyklohexan poskytl 39 g krystalického produktu. Struktura látky byla potvrzena pomocí spektrálních metod.

P ř í k l a d 8

/1alfa, 2beta, 3alfa, 5beta/delta-Lakton/5-brom-3-hydroxy-/2-methoxy-prop-2-yloxy-methyl/cyklopent-1-yl/octové kyseliny vzorce VI /A = Br, Z = MPO/

K roztoku 2,19 g bromketoalkoholu vzorce V /A = Br/ a 10 mg p-toluensulfonové kyseliny v 50 ml dichlormethanu bylo za míchání a chlazení přidáno 1,1 g isopropenylmethyletheru během 5 minut. Po obvyklém zpracování reakční směsi jako v příkladu 7 bylo získáno 3,05 g olejovité kapaliny, která byla rozpuštěna v 50 ml dichlormethanu, a za vnějšího chlazení vodou bylo k tomuto roztoku postupně přidáno 2,8 g kyseliny m-chlorperbenzoové a 2,3 g hydrogenuhličitanu sodného a nakonec 10 hodin mícháno při teplotě místnosti. Po obdobném zpracování jako v příkladu 7 bylo získáno 1,95 g produktu, jehož struktura je v soulase s interpretací IČ, 1H -NMR- a hmotových spekter.

P ř í k l a d 9

/3a.alfa, 4beta, 5alfa, 6a.alfa/Hexahydro-5-hydroxy-4-/tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-methyl/-2H-cyklopenta/b/furan-2-on vzorce I /Y = H, Z = THP/

K roztoku 150 mg delta-laktonu vzorce VI /kde A = Cl, Z = THP/ v 5 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 3,5 ml konc. peroxidu vodíku a po 20 minutách míchání roztok 2,2 mg hydroxidu lithného v 3,5 ml vody. Po 1 hodině se reakční směs vlije do 60 ml ethylacetátu a přebytné peroxidy se dokonale odstraní přidávkou nasyceného roztoku siřičitanu sodného /teplota směsi 15 ± 5 °C/, organická fáze se oddělí a vysuší síranem hořečnatým. Potom se odpaří rozpouštědla na rotační odparce a získaný olejovitý zbytek /120 mg/ podle analýzy GLC obsahuje 98,5 % žádaného produktu. Struktura je dále potvrzena hmotovým IČ a NMR spektry.

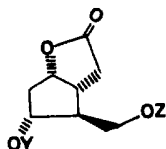
P ř í k l a d 10

/3a alfa, 4beta, 5alfa, 6a alfa/hexahydro-5-//1,1"-bifenyl-4-karboxyloxy/-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on vzorce I /Y = C₆H₅ C₆H₄CO; Z = H/

K roztoku 8,1 g delta-laktonu vzorce I /Y = H, Z = THP/ rozpuštěného v 50 ml abs. pyridinu bylo přidáno 6,85 g p-fenylbenzoylchloridu a po 2 až 6 hodinách míchání při teplotě místnosti bylo k reakční směsi přidáno 1 ml vody a mícháno dalších 30 ± 10 minut. Po odpaření pyridinu na vakuové rotační odparce bylo k destilačnímu zbytku přidáno 100 ml chloroformu a vodná fáze oddělena, organická fáze promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, vysušena síranem hořečnatým a organická rozpouštědla oddestilována. Olejovitý destilační zbytek /13,5 g/ byl rozpuštěn ve 160 ml acetonu a po přidání 10 až 15 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové ponechán při teplotě místnosti 4 až 10 hodin. Potom byla kyselina zneutralizována za míchání pevným uhlíčitanem sodným, pevné podíly odsáty, promyty acetonem a ze spojených podílů acetonových oddestilován aceton na vakuové rotační odparce. Destilační zbytek byl extrahován chloroformem /celkem 300 ml/, chloroformový extrakt promyt vodou, vysušen síranem hořečnatým a odpařen k suchu. Krystalizací ze směsi dichlormethan-petrolether /2 : 1/ bylo získáno 6,79 /61 %/ produktu t. t. 124 až 125 °C, látky vzorce I /Y = C₆H₅C₆H₄CO, Z = H/, jehož struktura je v soulase s interpretací IČ, ¹H NMR a hmotového spektra.

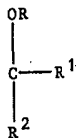
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů /3a alfa, 4beta, 5alfa, 6a alfa/hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu obecného vzorce I,



/I/

kde Z je vodík nebo trifenylmethylový zbytek, popřípadě substituovaný methoxylovou skupinou nebo značí alkoxylovou skupinu typu

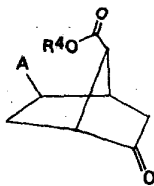


kde R značí alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nesoucí popřípadě substituenty typu halogen, trihalogenmethyl, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové skupině,

R¹ a R² značí vodík nebo alkylové zbytky, s výhodou stejné, s 1 až 10 atomy uhlíku, nesoucí popřípadě substituenty typu halogen, trihalogenmethyl, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové skupině, nebo R¹ společně s R² tvoří alkenylový zbytek se 4 až 6 atomy uhlíku, popřípadě obsahující kyslíkový atom, popřípadě nesoucí substituent typu halogen, trihalogenmethyl, alkoxy obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo trialkylsilylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových skupinách nebo tri-p-xylylsilylskupiny,

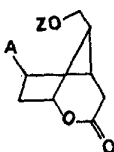
Y je vodíkový atom nebo R³CO skupina, kde R³ je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku nebo 4-X-C₆H₄-zbytek, kde X je fenylová nebo difenylová skupina, nebo 4-X-C₆H₄NH-zbytek, kde X má shora uvedený význam

vyznačený tím, že se alkylester obecného vzorce II,



/II/

kde R^4 značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a A značí chlor nebo brom, převede působením jednosytného nebo dvojsytného alkoholu obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku v kyselém prostředí na odpovídající ketal, který se po redukci komplexním hydridem při teplotě $0 \pm 30^\circ\text{C}$ a následujícím působením vodné organickým roztokem anorganické kyseliny nebo ketonem obsahujícím 3 až 6 atomů uhlíku v kyselém prostředí při teplotě 15 až 90°C deketalizuje a v získaném krystalickém produktu 5-chlor /brom/-7-hydroxymethyl-bicyklo[2,2,1]heptan-2-onu se primární hydroxylová skupina chrání ve formě Z derivátu, kde Z má shora uvedený význam, načež se takto chráněný uvedený derivát oxiduje organickou peroxykyselinou v přítomnosti slabě bazických látek a získaný delta-lakton obecného vzorce VI,



/VI/

kde A a Z mají výše uvedený význam, převede reakcí s hydroxidem lithným a peroxidem vodíku na žádaný produkt obecného vzorce I, kde Y značí vodík a Z má shora uvedený význam, který se reakcí s odpovídajícím acylchloridem v přítomnosti terciárního amínu nebo substituovaným fenylisokyanátem převede na produkt obecného vzorce I, kde Z má shora uvedený význam a Y značí $R^3\text{CO}$ skupinu výše uvedeného významu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se chránění ketoskupiny ve formě ketalů provádí methylalkoholem nebo ethylenglykolem v rozpouštědle nemísícím se s vodou za současného oddestilování azeotropické směsi voda-rozpouštědlo.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako s vodou nemísící rozpouštědla používají aromatické uhlovodíky obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, s výhodou benzen a toluen, a chlorované alkyany obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při redukci esterové skupiny používá 1 až 2,5 násobek stechiometrického množství komplexního hydridu, s výhodou lithiualuminiumhydridu nebo natrium bis(2-alkoxyethoxy)aluminiumhydridu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se chránicí skupina ketonu odstraňuje působením anorganické kyseliny ve směsi vody a s vodou se mísícího rozpouštědla, s výhodou alkoholy obsahujícími 1 až 5 atomů uhlíku nebo tetrahydrofuranem.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se chránicí skupina ketonu odstraňuje transkatalizací ketonem obsahujícím 3 až 6 atomů uhlíku, s výhodou acetonem nebo 2-butanonem v kyselém prostředí.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakční produkt po oxidaci peroxykyselinami čistí krystalizací ze směsi benzen-cyklohexan nebo alkoholu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se oxidace provádí peroxykyselinami, s výhodou kyselinou m-chlorperbenzoesovou, v přítomnosti přebytku slabě zásaditých činidel, s výhodou hydrogenuhličitanu sodného.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakční směs po převedení látky obecného vzorce VI na produkt obecného vzorce I ochladí na 0 ± 10 °C a za této teploty se přebytek peroxidů odstraní tuhým siřičitanem sodným do negativní jodoškrobové reakce.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačený tím, že se produkt obecného vzorce I izoluje po odstranění peroxidů z reakční směsi extrakcí alkylesterem kyseliny octové, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethylacetátem v objemovém poměru 1:1 až 1:3.